〔ミニレビュー〕

毛色の遺伝子

辻 莊一・万年英之

神戸大学農学部応用動物遺伝学講座
〒657-8501 神戸市灘区六甲台町 1-1

Coat color genes

Soichi Tsuji, Hideyuki Mannen

Laboratory of Animal Breeding and Genetics,
Factory of Agriculture
Kobe University, Kobe 657-8501, Japan

I. 白色の被毛

動物の毛色はメラニン色素の有無, 多少によって生ずるので, メラニンの合成に関連する酵素の働きを反映した形質である. その酵素が突然変異によって作用を失うとアルビノを生ずる. 白色の毛色は主にアルビノに代表される劣性遺伝子によるものと優性の遺伝子による白色とがある. また, アルビノによらない劣性白色 (黒目) も知られている (ウシ, ニワトリなど).

1) アルビノ

アルビノでは一般にメラニンを合成する Tyrosinase が突然変異を生じて, 活性を失い, 体のすべての組織で, メラニン色素の沈着が認められない. 目の網膜上皮細胞においても色素沈着が見られないので, 網膜を通して, 血液の色が見え, 赤目となる. 白色毛色と赤目の動物は多くの動物種で見つかるが, それらは, Tyrosinase の変異・欠損である. その Tyrosinase の遺伝子にも様々な変異が有り, 点突然変異による失活がヒトやマウスで知られている (Takeda ら, 1990 ; Yokoyama ら, 1990) 他, スプライシングの異常によるもの (Le Fur ら, 1996), Tyrosinase の膜結

合部分が終止コドンに変わり, 残りの部分が欠如しているもの (プラチナ突然変異) (Beerman ら, 1995), などがある. また, シャムネコの毛色は Tyrosinase が温度の高い部位では失活する遺伝変異で, 体の中心から遠ざかるほど Tyrosinase の活性が強くメラニンの蓄積が多くなり, 四肢端, 尾, 顔, 耳などが黒くなる (Searle, 1990). このように, 一口にアルビノ遺伝子座と言っても多様である.

2) 優性白

つぎに, ブタの優性白色は最近, c-kit 遺伝子の重複によって生じたのではないかという論文が発表された (Johansson ら, 1996). ヒトの Piebald (Giebel ら, 1991) とマウスの優性のホワイト・スポット (W) (Brannan ら, 1992) は腹部に色素沈着が無く, 白色のスポットが共通してみとめられる. この原因は W 遺伝子座における c-kit 遺伝子の機能の喪失 (Loss of Function, LOF) である事が明らかにされている. c-kit 遺伝子は体細胞・幹細胞の成長因子のレセプター tyrosine kinase をコードしている. 一方, Steel factor (SLF) はそのレセプターに対応するリガンド (成長因子) であり, 両者は共にメラニン細胞や神経

細胞などの分化・促進に関わっている。これらを欠くとメラニン細胞の分化が抑制される (Murphy ら, 1992)。もちろん、他の細胞の分化も抑制するので、ホモになると致死性を示す。これらの遺伝子はメラニン細胞の分化を部分的に抑制するので、局所的に白色となる。おそらく大ヨークシャーなどのブタの優性白では全身へのメラニン細胞の分布が抑制され、メラニンの蓄積する細胞が無いので白色となると考えられるが、マウスのホワイト・スポットやヒトの Piebald と違って、致死性でないのはブタの c-kit が遺伝子重複で、メラニン細胞の分化のみを抑制する遺伝子を獲得した事によるのかもしれない。ウシではベルジャン・ブルー種の roan (槽毛) の遺伝子座が黒 (r+) と白 (R) の対立遺伝子によって支配され、ヘテロ型ではこの品種の特徴であるブルーとなる。この遺伝子座が第 5 染色体にあることが、マイクロサテライトマーカーとの連鎖解析によって明らかにされたが、Steel の遺伝子座も同じ染色体上にあることから、Charlier ら (1996) は Steel factor がこの白色を支配する原因遺伝子ではと推定している。一方、ニワトリの白色の抑制遺伝子 I や横斑の遺伝子 (白の拡張) B では羽包のメラニン細胞が成熟前に壊死するが、それを防ぐ作用のある細胞内のグルタチオン濃度や SOD (super oxide desmutase) 活性が有色のものに比べて低いことが明らかにされている (Bowers ら, 1994)。ブタの優性白の I 遺伝子とは原因が異なるが、共にメラニン細胞の形成が阻害される事によるものだろうが、その詳細は今後の研究を待たねばならない。

II. 有色の被毛

有色の動物の色素沈着はメラニンによるが、そこには 2 種類のメラニン色素が関係している。すなわち、phaeomelanin (b/b) と eumelanin (B/-) とであり、前者の蓄積は褐・黄を、後者の蓄積は茶・黒の毛色を示す。マウスでは b は brown の遺伝子座であり、対立遺伝子 B は黒色をもたらす。Tyrosinase が両色素合成の律速酵素となっ

ている。ネズミではメラニン細胞中に低レベルの Tyrosinase が存在する場合には、チロシンの大部分は 3, 4-dihydrophenylalanine (DOPA), DOPA-quinone を経て cysteinyl-DOPA となり、phaeomelanin を形成する。一方、高レベルの Tyrosinase が存在する場合、過剰の DOPA, や DOPAquinone がそれぞれ別々の経路で、DOPA-chrome の誘導体を経て eumelanin の合成に向けられる。メラニン細胞中の Tyrosinase の活性は α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH) により制御されている。この α -MSH は 30 個のアミノ酸からなるペプチドで、下垂体中葉から分泌される pro-opimelanocortin (POMC) から切り出されてくる。POMC から誘導される α -MSH と幾つかの melanotropic peptides はメラニン細胞において一種の膜結合レセプターへの結合とそれに続く G 蛋白質とカップリングした adenylyl cyclase の活性化を通じて tyrosinase を活性化し、メラニン形成を促進する。

1) E 遺伝子座

E 遺伝子座の産物は MSH レセプターである。このレセプターは G 蛋白質関連レセプターのスーパーファミリーに属する。 α -MSH は adenylyl cyclase および cyclicAMP の濃度を上げて、tyrosinase 活性を 5~50 倍高め、eumelanin 合成を誘導する。メラニン細胞における phaeomelanin と eumelanin の量比は主に 2 つの遺伝子座、extension と agouti とによって支配されている。多くの哺乳動物で知られている extension 遺伝子座 (E 遺伝子座) は優性の時、茶・黒の色素を増し、一方、劣性の時、phaeomelanin を形成し、褐・黄を呈する。

マウスの毛色の研究が最も進んでいるので、ここではそれを中心に紹介する。マウスでは E 遺伝子座に 5 つの対立遺伝子が知られている。野生型 (E^+)、劣性黄 (E^y)、タバコ暗色 (E^{lab})、ソンプレ (E^{so})、ソンプレ 3J (E^{so-3J}) である。

劣性の黄色は C57BL の近交系に突然生じたも

Human-MC1R	MAVQGSQRRL	LGSLNSTPTA	IPQLGLAANQ	TGARCLEVSI	SDGLFSLSLG	VSLVENALVV	ATIAKNRNLH
Cattle-MC1R	-PAL-----	-----C--P-	TLPFT--P-R	--Q-----S	L-----V--	-----V--	-A-----
Fox-MC1R	-SG--P-----	---P-A-SPT	T-HFK-----	--P-----	PN-----	--V--V--	-A-----
Mouse-MC1R	-STQEP-KS-	---**NSN-	TSH---T--	SEPW--Y--	P-----	-----V--	I--T-----
Human-MC1R	SPMYCFICCL	ALSDLLVSGT	NVLETAVILL	LEAGALVARA	AVLQQLDNVI	DVITCSSMLS	SLCFLGAIAV
Cattle-MC1R	---Y-----	-V-----VS	-----MP-	---V-ATQ-	--V-----	--LI-G-V-	-----
Fox-MC1R	---Y-G-----	-V-----V-	-----M-	V---A-Q-	--V--DI-	--LI-G--	-----
Mouse-MC1R	---Y-----	---M--VS	I---TI---	--V-I---V	-LV-----L-	--LI-G-V-	-----I--I
Human-MC1R	DRYISIFYAL	RYHSIVTLPR	APRAVAAIWV	ASVVFSTLFI	AYYDHVAVLL	CLVVFFLAML	VLMVLYVHM
Cattle-MC1R	-----	-----V-	-W-II-----	--ILT-L--	T--N-KVI-	--GL-I--	A-----
Fox-MC1R	---L-----	-----	-W-IS-----	--LS-----	--N-T-----	--SF-V--	-----
Mouse-MC1R	-----	-----	-R--VG-M	V-I-S-----	T-K-T-----	--T-----	A---I--A--
Human-MC1R	LARACQHAQG	IARLHKRQRP	VHQGFGLKGA	VTLTILLGIF	FLCWGPFFLH	LTLIVLCPEH	PTCGCIFKNF
Cattle-MC1R	-----R-	---Q-----	I-----	A-----V-	-----Q-	-----	-----
Fox-MC1R	---R--R-	---R--HS	A-----	-----	---S-M--Q-	---I--V-Q-	-----
Mouse-MC1R	FT-----	---Q---R-S	IR--C---	A-----	-----	--L-----Q-	---S-----
Human-MC1R	NLFALALIICN	AIIDPLIYAF	HSQELRRTLK	EVLTCSW			
Cattle-MC1R	-----	--V-----	R---K--Q	--Q---			
Fox-MC1R	---T-----	S---F---	R---K--Q	--VL---			
Mouse-MC1R	---L-----	STV-----	R---M---	--L---			

図 2 MSH レセプターのアミノ酸配列の比較

MSH レセプターはマウスを除いてアミノ酸の数は 317 (マウスは 315) 個で、特に、N 末端から 42 アミノ残基までの間の違いが大きい、マウスの ** 印は 2 塩基の脱落を示している。MCR (melanocortin receptor) には MSH-R である MC1R の他に 4 種類のサブタイプ (MC2R, MC3R, MC4R, MC5R) が存在し、MSH や ACTH などのレセプターとして働いている。

も、レセプターの第二膜通過ドメインの 98 番目のコドンで、ロイシン残基がプロリン残基に置換されていた。

E^{so-3j} は CBA/J 系統に突然に生じたもので、表現型としては E^{so} と同じである。 E^{so-3j} ヘテロ個体から得られた DNA はレセプターの 92 番目のコドンのグルタミン酸がリジン残基に変換されていた。

2) アグーチ遺伝子

E 遺伝子座と関連して有色の毛色を支配している遺伝子座に前述の A(agouti, 野生色) 遺伝子座がある。この遺伝子はメラニン細胞の外側から空間的に時間的に eumelanin の形成を支配する。例えば、マウスのばあい、一本の毛ができる時に A 遺伝子は色素の分布を変える働きがあり、A/A; B/B では野生色、a/a; B/B では黒色となる。アグーチ遺伝子産物をクローニングした結果、この遺伝子は 131 個のアミノ酸からなるペプチドをコードし、このペプチドが α -MSH の拮抗阻害剤

として働いている事が判明した (Bultman ら, 1992)。アグーチ・ペプチドは MSH レセプター (MSH-R) をブロックし、メラニン合成を一時的に止めるため、アグーチ特有の黄色のバンドを黒毛の中に形成させ、黒色を薄める働きをする。

3) ウシなどの毛色

最近、ウシとキツネの毛色に関する論文が相次いで発表された。共に E とアグーチ遺伝子座の変異に関連している。キツネではアグーチと E 遺伝子座とが銀色と黄色を支配している事が明らかにされた (Vage ら, 1997)。すなわち、MSH-R の E^A と E、アグーチの A と a の組み合わせで、9 タイプの遺伝子型となり、表現型としては 6 タイプとなる。又、ウシでは黒と褐 (赤) の色の支配が E 遺伝子座とアグーチ遺伝子座によるとされ (Klungland ら, 1995)、黒を支配する E^D の変異体があればホモでもヘテロでも黒色を、また、e では赤となる。 E^+/E^+ , E^+/e (野生型) はアグーチ遺伝子座の AA または Aa との組み合わせで、

アグーチ蛋白質があればレセプターへの α -MSHの結合が抑制されて赤を、アグーチ蛋白質の生産されないaaとの組み合わせでは劣性の黒となると推定している。

この他、ウマ (Marklund ら, 1996), ニワトリ (Takeuchi ら, 1996), ヒツジ (Barrett ら, 1994) の MSH-R がクローニングされ、その内、ウマのものでは毛色との対応が明らかにされ、83 番目のセリンがフェニルアラニンに置換された MSH-R が栗毛 (劣勢ホモ, e/e) の原因遺伝子である事が明らかにされた。ただし、ヒツジの MSH-R は別のサブグループのメラノコルチン・レセプターである。

以上のように、動物の毛色が MSH-R (あるいは MC1R, E 遺伝子), アグーチ, c-KIT 遺伝子, tyrosinase の 4 遺伝子座によって支配されている事が、分子レベルで大まかに明らかになったが、我が国のウシを例にとっても、黒毛, 褐毛, 日本短角種, ホルスタイン種の毛色はそれぞれ異なっているし、ホルスタイン種の白斑の原因遺伝子も不明である。また、多様性に富むニワトリの羽色の研究も端緒についたばかりである。研究のアプローチ法はほぼ見えてきているので、誰かが、早くそれらを解明し、教科書の記述を変えて下さる事を願っている。

謝 辞

本論文を作成するに当たり、マウスの遺伝学の専門家である、前神戸大学教授、後藤信男先生に貴重なご意見を賜った事を記します。

参 考 文 献

- Barrett, P., A. McDonald, R. Helliwell, G. Davidson & P. Morgan, 1994, Cloning and expression of a new member of the melanocyte-stimulating hormone receptor family. *J. Mol. Endocrinol.*, 12 : 203—213.
- Beerman F., S. J. Orlow, R. E. Boissy, A. Schkidt, & M. L. Lamoreux, 1995, Misrouting of tyrosinase with a truncated cytoplasmic tail as a result of the murine platinum (cp) mutation. *Exp. Eye Res.*, 61 : 599—607.
- Bowers R. R., J. Lujan, A. Biboso, S. Kridel, & C. Varkey, 1994, Premature avian melanocyte death due to low antioxidant levels of protection: fowl model for vitiligo. *Pigment Cell Res.*, 7 : 409—418.
- Brannan C. I., M. A. Bedell, J. L. Resnick, J. J. Eppig, M. A. Handel, D. E. Williams, S. D. Lyman, P. J. Donovan, N. A. Jenkins, & N. G. Copeland, 1992, Developmental abnormalities in steel 17H mice result from a splicing defect in the steel factor cytoplasmic tail. *Genes Devel.*, 6 : 1832—1842.
- Bultman S. A. J., E. J. Michaud, & R. P. Woychik, 1992, Molecular characterization of the mouse agouti locus. *Cell*, 71 : 1195—1204.
- Charlier, C., B. Denys, J. I. Belanche, W. Coppieters, L. Grobet, M. Mni, J. Womack, R. Hanset & M. Georges, 1996, Microsatellite mapping of the bovine roan locus: a major determinant of White Heifer disease. *Mamm. Genome*, 7 : 138—142.
- Giebel L. B., & R. A. Spritz, 1991, Mutation of the KIT (mast/stem cell growth factor receptor) protooncogene in human piebaldism. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 88 : 8696—8699.
- Johansson M. M., R. Chaudhary, E. Hellmen, B. Hoyheim, B. Chowdhary, & L. Andersson, 1996, Pigs with the dominant white coat color phenotype carry a duplication of the KIT gene encoding the mast/tem cell growth factor receptor. *Mamm. Genome*, 7 : 822—830.
- Klungland, H., D. I. Vage, L. Gomez-Raya, S. Adalsteinsson, & S. Lien, 1995, The role of melanocyte-stimulating hormone (MSH) receptor in bovine coat color determination. *Mamm. Genome*, 6 : 636—639.
- Le Fur N., S. R. Kelsall, & B. Mintz, 1996, Base substitution at different alternative splice donor sites of tyrosinase gene in murine albinism. *Genomics*, 37 : 245—248.
- Marklund, L., M. J. Moller, K. Sandberg & L. Andersson, 1996, A missense mutation in the gene for melanocyte-stimulating hormone receptor (MC1R) is associated with the chesnut coat color in horses. *Mamm. Genome*, 7 : 895—899.

- Mountjoy K. G., L. S. Robins, M. T. Mortrud, & R. D. Cone, 1992, The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors. *Science*, 257 : 1248—1251.
- Murphy M., K. Reid., D. E. Williams, S. D. Lyman, & P.F. Bartlett, 1992, Steel factor is required for maintenance, but not differentiation, of melanocyte precursors in the neural crest. *Dev. Biol.*, 153 : 396—401.
- Searle A. G., 1990, Comparative genetics of albinism. *Ophthalmic Paediatr. Genet.*, 11 : 159—164.
- Takeda, A., Y. Tomita, J. Matsunaga, H. Tagami, and S. Shibahara, 1990, Molecular basis of tyrosinase negative oculocutaneous albinism. A single base mutation in the tyrosinase gene causing arginine to glutamin substitution at position 59. *J. Biol. Chem.* 265 : 17792—17797.
- Takeuchi, S., S. Suzuki, S. Hirose, M. Yabuuchi, C. Sato, H. Yamamoto & S. Takahashi, 1996, Molecular cloning and sequence analysis of the chick melanocortin 1-receptor gene. *Biochim. Biophys. Acta*, 1306 : 122—126.
- Vage DI., D. Lu, H. Klungland, S. Lien, S. Adalsteinsson, & R. D. Cone, 1997, A non-epistatic interaction of agouti and extension in the fox, *Vulpes vulpes*. *Nature Genetics*, 15 : 311—315.
- Yokoyama, T., D. W. Silversides, K. G. Waymire, B. S. Kwon, T. Takeuchi, & P. A. Overbreek, 1990, Conserved cysteine to serine mutation in tyrosinase is responsible for the classical albino mutation in laboratory mice. *Nucleic Acids Res.*, 18 : 7293—7298.

(平成9年10月31日受理)